

**PCT**  
WELTORGANISATION  
Internat  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHUNG  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A

WO 9602519A1

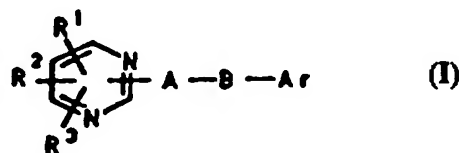
<p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> : <b>C07D 239/56, 401/12, 239/38, 239/46, 239/60, A61K 31/505</b></p>	<b>A1</b>	<p>(43) internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/02784</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 25 143.2 15. Juli 1994 (15.07.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>HELLENDahl, Beate [DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schifferstadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg 21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer [DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545 (US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen 49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER, Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim (DE).</b></p>	<p>(74) Anwälte: <b>KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach &amp; Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: **SUBSTITUTED PYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE PYRIMIDINVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG**

(57) Abstract

The use is disclosed of pyrimidine compounds having the formula (I), in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B and Ar have the meanings given in the description. These compounds have a high affinity for the dopamine D<sub>3</sub> receptor and are therefore useful for treating diseases that respond to dopamine D<sub>3</sub> ligands.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimidinverbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

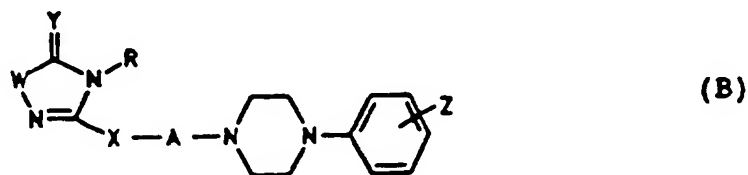
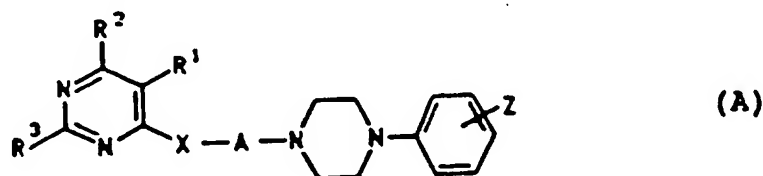
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

# SUBSTITUIERTE PYRIMIDINVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrimidinverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

- Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits teilweise bekannt. So beschreiben DE 21 39 082 und DE 22 58 561 basisch substituierte Pyrimidinderivate bzw. Pyrimidonderivate als Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks. Diese Pyrimidin- bzw. Pyrimidonderivate besitzen die Formeln:



worin in (A) X unter anderem ein Schwefelatom bedeutet, A eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z für verschiedene Substituenten stehen. In (B) stehen X und Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, A für eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe und R und Z für verschiedene Substituenten.

- Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

- Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der

Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

5

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptoren.

10

Sokoloff et al., Nature 1990, 347 : 146 - 151, hat einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren von den D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

15

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D<sub>3</sub>-Rezeptoren.

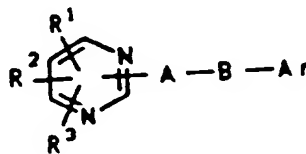
20

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Pyrimidinverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D<sub>3</sub>-Liganden.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Pyrimidinverbindungen der allgemeinen Formel I:

30

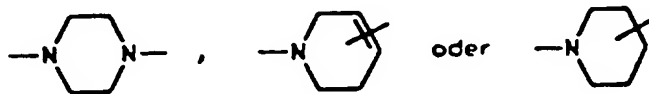


35

worin

A für eine  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für



steht,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  und  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

$R^4$  für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, Halogen, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

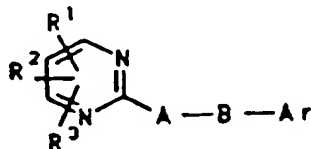
und der Salze davon mit physiologisch verträglichen

Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

5

Die Erfindung betrifft auch die Pyrimidinverbindungen der Formel I'

10



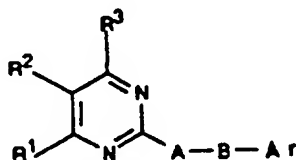
worin

15

A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

ausgenommen die Verbindungen der Formel

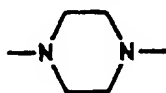
20



25

worin R<sup>1</sup> für OH oder SH steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, OH, SH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder Halogen stehen, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, A für SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen steht, B für

30



steht und Ar für Phenyl steht,

das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl oder Br.

35

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und auf Grund ihrer geringen Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen, Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen.

30

Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein, so, daß sie die Kette mit dem Pyrimidinrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der

35

Kette.

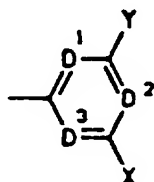
Halogen bedeutet, F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

- 5 Vorzugsweise stehen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$  oder  $OR^4$ , wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl stehen.

- Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten, 10 vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, die sich jeweils in m-Stellung befinden, aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl und  $SR^4$ , wobei  $R^4$  und  $R^5$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl stehen. Wenn einer der Substituenten für  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl 15 steht, ist eine verzweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

Ar weist vorzugsweise wenigstens einen Substituenten auf und steht insbesondere für

20



- 25 worin  $D^1$ ,  $D^2$  und  $D^3$  unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

- Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 30 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5- Pyrimidinyl.

- Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6- gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, 35 Pyridin-, 1,4-Dihydropyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyra-



zol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-,  
5 Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetra-  
10 hydrochinolin, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens  
15 eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-  
20 Alkyl oder OH substituiert sein kann, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl SR<sup>4</sup> oder NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen;

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die  
25 ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Halogen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
30 Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cyclohexyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der  
35 Verbindungen der Formel I, worin

B für



5 steht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Halogen, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht oder worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht und Y für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Hal oder CF<sub>3</sub> steht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

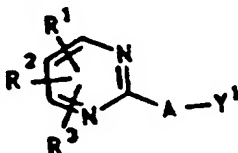
Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindun-

gen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I' kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z.B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl. Pergamon Press 1984, insbesondere Vol. 3, Part 2A; D.J. Brown, "The Pyrimidines", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", E.C. Taylor (Hrsg.), John Wiley & Sons Inc. NY, insbesondere Vol.16 + Suppl. I + II (1985), sowie Vol 52 (1994) und der dort zitierten Literatur. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



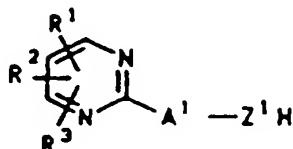
worin Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

- ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I',  
worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder  $\text{NR}^4$   
umfaßt:

5 eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



10 worin  $\text{Z}^1$  für O, S oder  $\text{NR}^4$  steht und  $\text{A}^1$  für  $\text{C}_0$ - $\text{C}_{18}$ -Alky-  
len steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  
VI



15

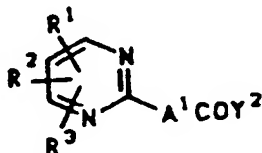
worin  $\text{Y}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und  $\text{A}^2$  für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$ -Alkylen steht, wobei  $\text{A}^1$  und  $\text{A}^2$  zusammen  
1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen,  
umsetzt,

20

- iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin  
A die Gruppe  $\text{COO}$  oder  $\text{CONR}^4$  umfaßt:

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

25



30

oder ein Salz davon, wobei  $\text{Y}^2$  für OH,  $\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Cl  
oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe  
steht, und  $\text{A}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
mit einer Verbindung der Formel VIII:

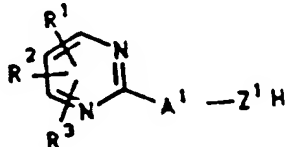
35



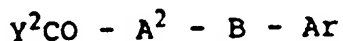
worin  $A^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und  $Z^1$  für OH oder  $NHR^4$  steht, umsetzt,

- iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin  
A die Gruppe OCO oder  $NR^4CO$  umfaßt:

eine Verbindung der Formel IV



worin  $Z^1$  für O oder  $NR^4$  steht, mit einer Verbindung der  
Formel X:



worin  $A^2$ , B und  $Y^2$  die oben angegebenen Bedeutungen  
besitzen, umsetzt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B und Ar die  
oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in  
einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und  
der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare  
Lösungsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran,  
Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol oder ein Keton,  
wie Aceton oder Methyl ethylketon.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden  
Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen,  
wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethylat, Natriummethy-  
lat, Natriumhydrid oder organische Basen, wie Triethylamin oder  
Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, bei-  
spielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels  
oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der

erhaltenen Verbindung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

- 5 Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder  
10 Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien sind literaturbekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

- Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch  
20 den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

- Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei  
25 oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

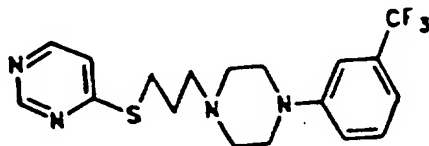
- Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in  
30 den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln,  
35 Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder

Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

5 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

10 4-[3-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin



15 a) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

20 30 g (0,13 mol) m-Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1-Brom-3-chlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend eingengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

25 b) 4-[3-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin

30 1,5 g (13,4 mmol) 4-Mercaptopyrimidin, 4,3 g (14 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wurde auf 5%ige Salzsäure gegossen und mit MTB-Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde mit Essigester extrahiert, die

organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 98/2$ ). Es wurden 3,0 g Produkt als gelbliches Öl erhalten ( = 59 % Ausbeute)

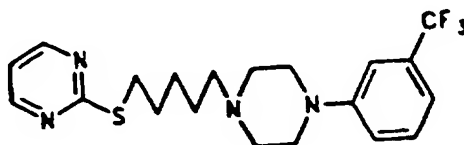
5

H-NMR [ $\delta$ ,ppm]: 1,95(2H); 2,55(2H); 2,65 (4H); 3,25(6H);  
7,06(3H); 7,15(1H); 7,35(1H), 8,33(1H);  
8,9(1H)

10 Beispiel 2

2-(5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto)-pyrimidin

15



## a) 2-(5-Chlorpentylmercapto)-pyrimidin

20

2,8 g (25 mmol) 2-Mercaptopyrimidin, 4,64 g (25 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan und 2,58 g (25,5 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel : Cyclohexan/Essigester = 92/8). Man erhielt 2,8 g Produkt (= 52 % Ausbeute).

25

## b) 2-[5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-pyrimidin

30

2,8 g (12,9 mmol) 2-(5-Chlorpentylmercapto)-pyrimidin, 3,27 g (14,2 mmol) m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,44 g (14,2 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 90°C gerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Laufmittel :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 97/3$ )

35



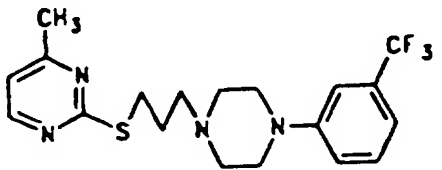
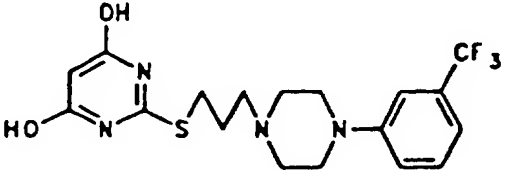
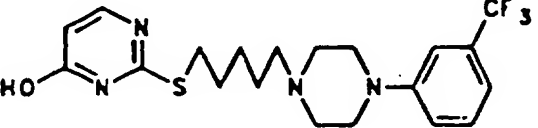
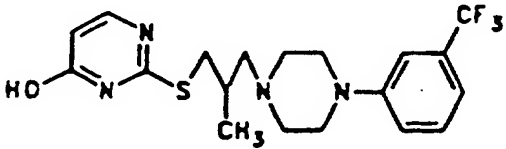
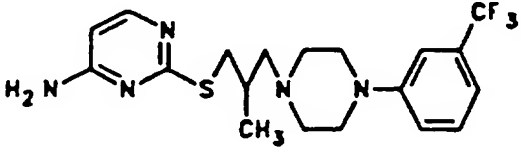
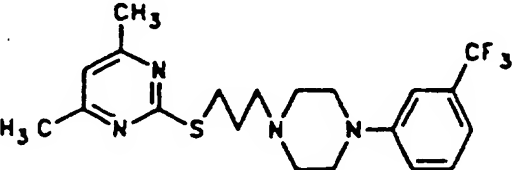
erhielt man 4,0 g Produkt als Öl ( = 75 % Ausbeute)

<sup>1</sup>H-NMR [δ;ppm]: 1,54 (4H); 1,78 (2H); 2,4 (2H); 2,6 (4H); 3,18  
5 (2H); 3,23 (4H); 6,95 (1H); 7,01 (3H); 7,1 (3H); 7,33 (1H); 8,5  
(1H).

In analoger Weise wurden die in der nachfolgenden Tabelle 1  
angegebenen Verbindungen hergestellt:

1

Tabelle 1

Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR ( $\delta$ , ppm) Smp. (°C)
3		2,0(2H); 2,5(3H); 2,55(2H); 2,63(4H); 3,23(6H); 6,8(1H); 7,1 (3H); 7,35(1H); 8,36(1H)
4		1,8(2H); 2,45(6H); 3,1(2H); 3,2(4H); 5,0(1H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,4(1H)
5		1,5(4H); 1,75(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(6H); 6,22(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 7,85(1H); 11,3(1H)
6		129 - 130
7		0,97(3H); 2,0-2,3(3H); 2,5(4H); 2,8(1H); 3,2(6H); 6,1 (1H); 6,85(2H); 7,07(1H); 7,2 (1H); 7,4(1H); 7,9 (1H)
8		2,0(2H); 2,4(6H); 2,55(2H); 2,43(4H); 3,23(6H); 6,7(1H); 7,1(3H); 7,36(1H)

1

5

10

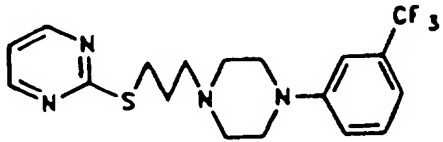
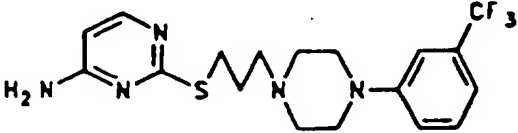
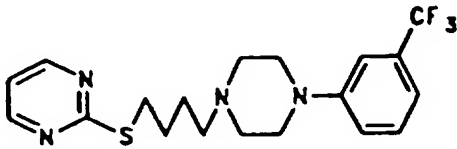
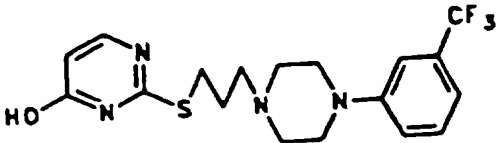
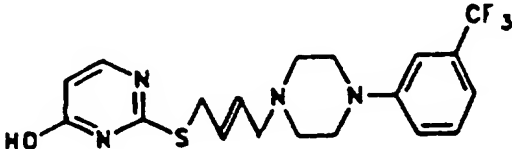
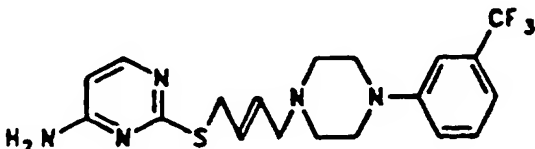
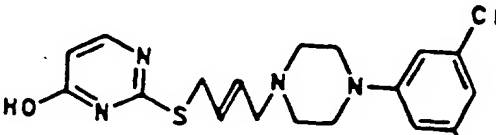
15

20

25

30

35

9	 $\times \text{HCl}$	2,0(2H); 2,62(2H); 2,7(4H); 3,2(2H); 3,28(4H); 5,95(1H); 6,95(1H); 7,1 (3H); 7,35(1H); 8,55(2H);
10	 $\times \text{HCl}$	1,95(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 3,15(2H); 3,27(4H); 4,87(2H); 6,15(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 8,06(1H)
11	 $\times \text{HCl}$	1,75(4H); 2,45(2H); 2,62(4H); 3,22(6H); 6,98(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 8,5(2H)
12	 $\times \text{HCl}$	1,98(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,21 (1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 7,85(1H)
13	 $\times 2\text{HCl}$	131 - 132
14	 $\times \text{HCl}$	2,6(4H); 3,03(2H); 3,23(4H); 3,78(2H); 4,85(2H); 5,8 (2H); 6,13(1H); 7,06(3H); 7,33(1H); 8,05(1H)
15	 $\times \text{HCl}$	232 - 234

1

5

10

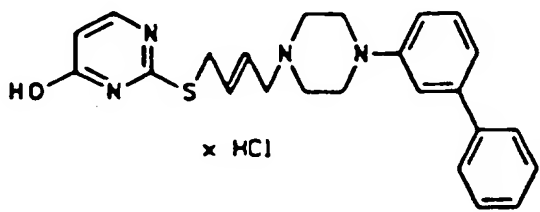
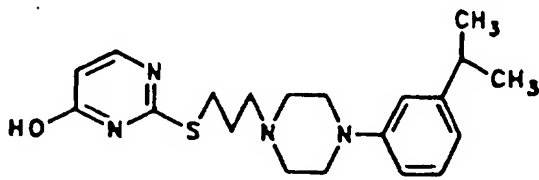
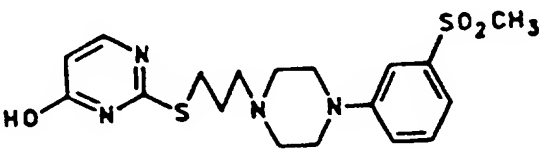
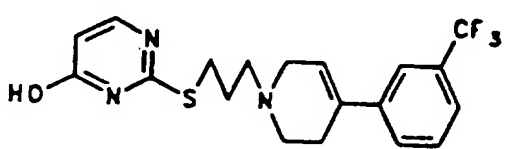
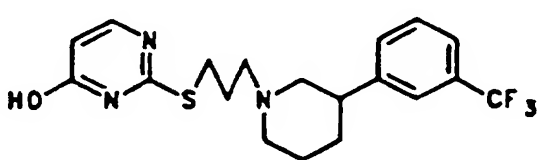
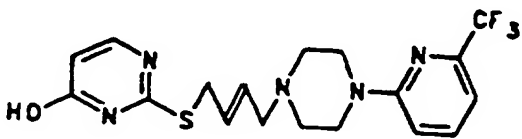
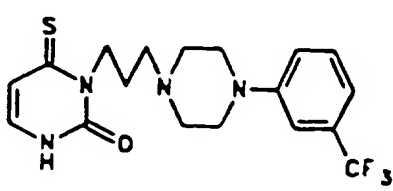
15

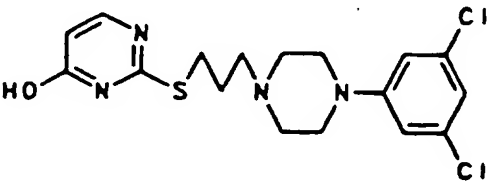
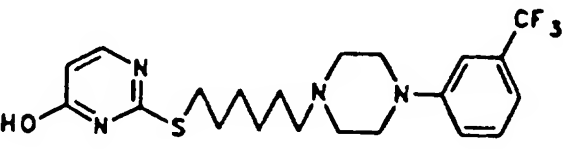
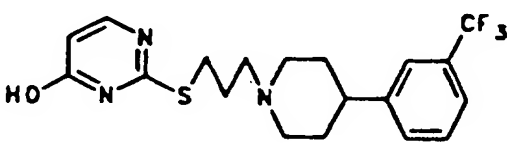
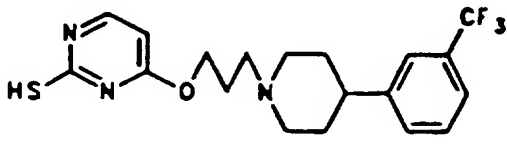
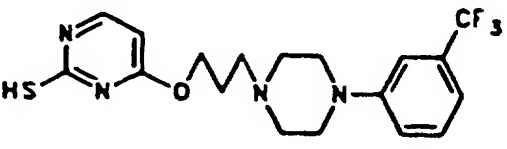
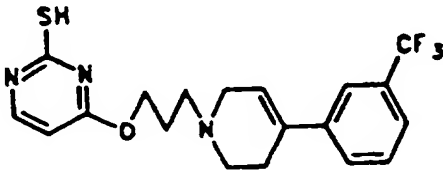
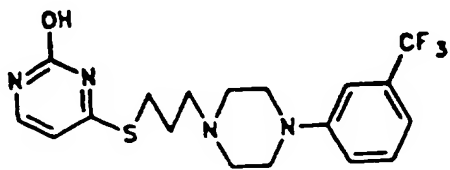
20

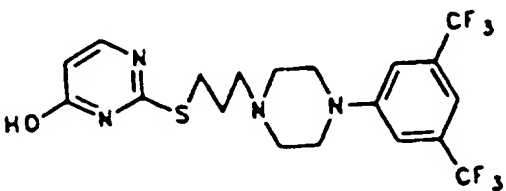
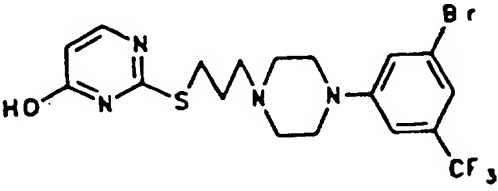
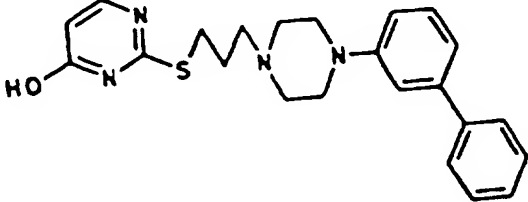
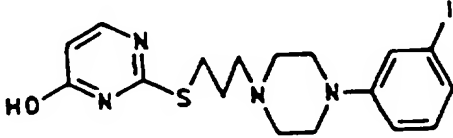
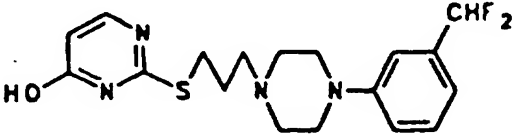
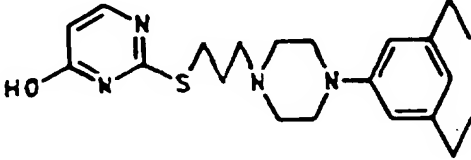
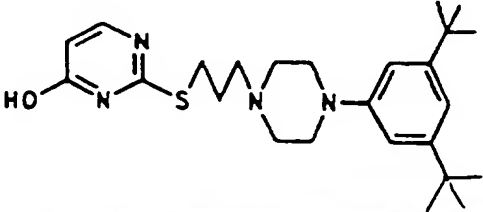
25

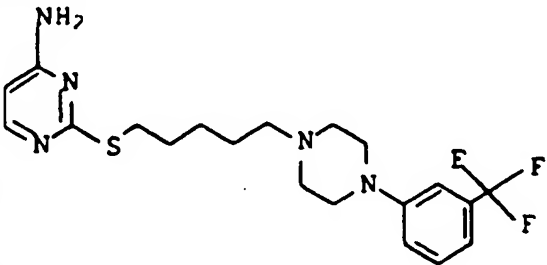
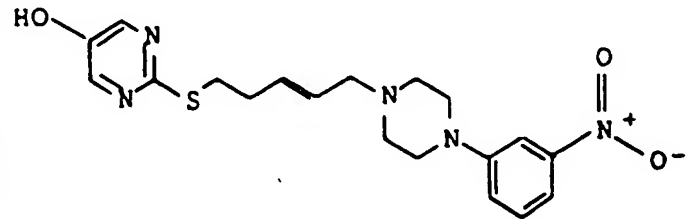
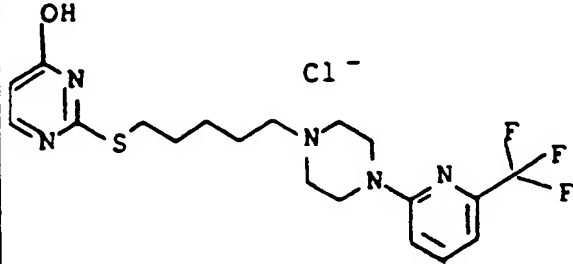
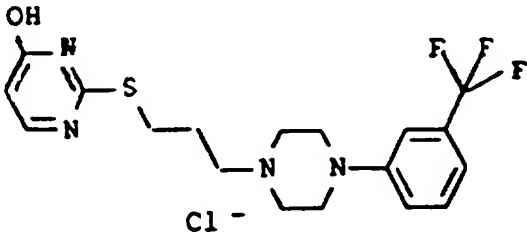
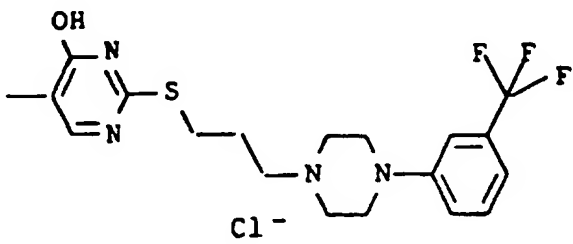
30

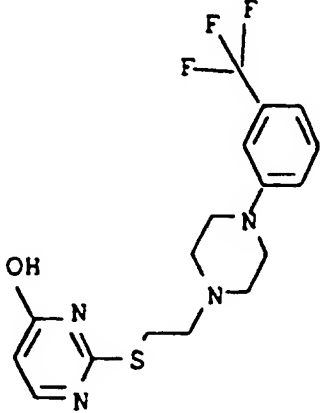
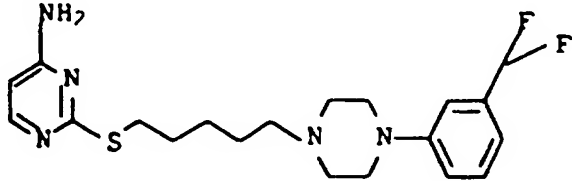
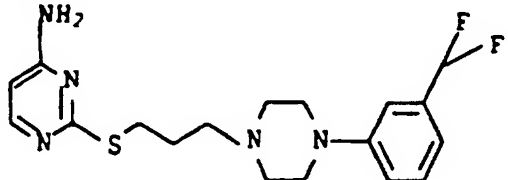
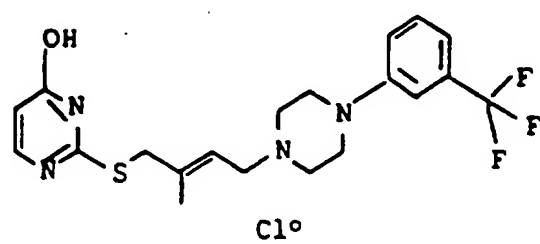
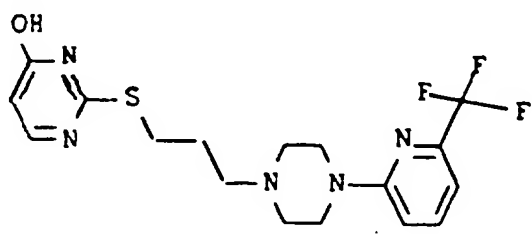
35

16	 $\times \text{HCl}$	188 - 190
17		1,26 (6H); 2,0 (2H); 2,59 (2H); 2,66 (4H); 2,88 (1H); 3,2(6H); 6,2(1H); 6,78 (3H); 7,2 (1H); 7,8 (1H)
18		70 - 83
19		2,0(2H); 2,65(4H); 2,8(2H); 3,28(4H); 6,15(1H); 6,2(1H); 7,5(3H); 7,63(1H); 7,85(1H)
20		1,5(1H); 2 (7H); 2,58 (2H); 3,05(3H); 3,2(2H); 6,18(1H); 7,45(4H); 7,8(1H)
21		151 - 153
22		180 - 186

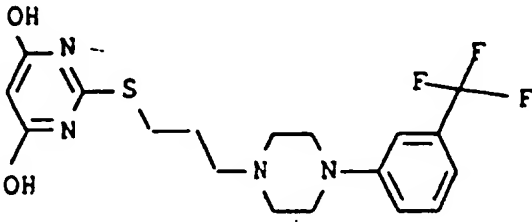
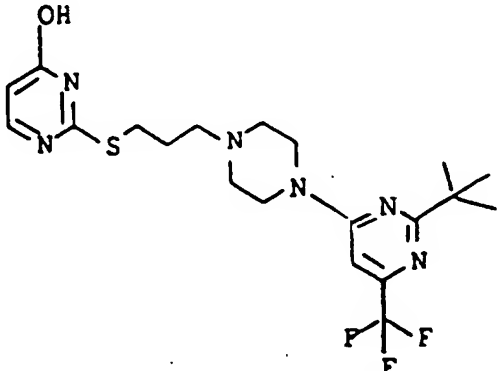
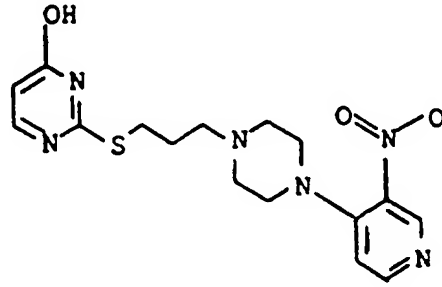
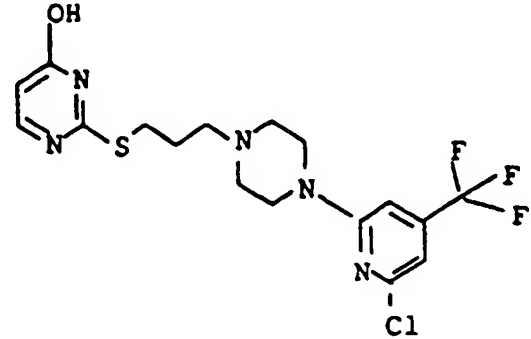
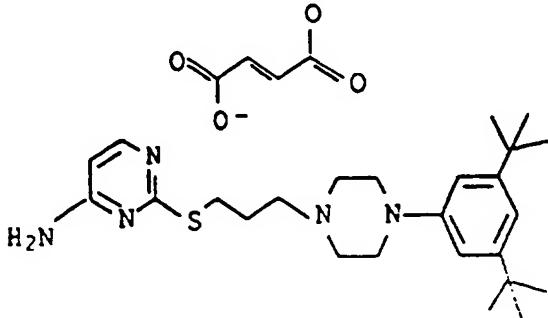
23		170 - 174
24		1,45(6H); 1,75(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 6,2(1H); 7,1(3H); 7,32(1H); 7,88(1H)
25		1,8-2,2(8H); 2,6(3H); 3,1(2H); 3,25(2H); 6,2(1H); 7,45(4H); 7,8(1H)
26		144 - 156
27		200 - 205
28		165 - 171
29		169 - 172

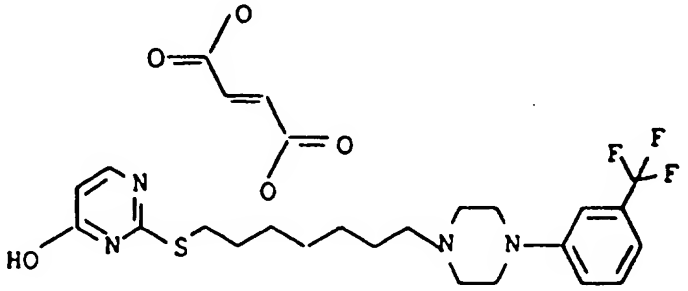
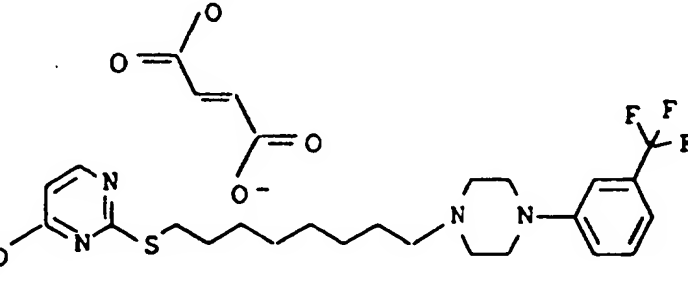
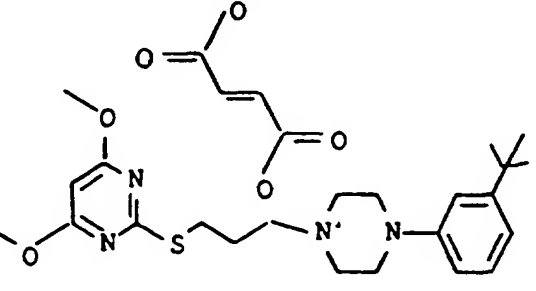
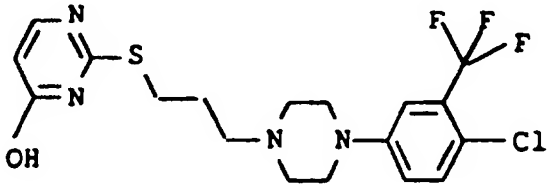
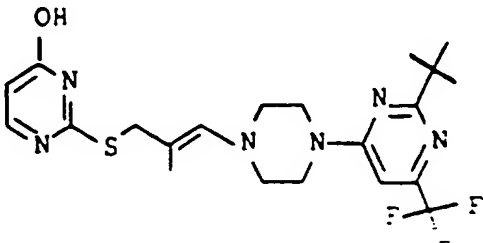
30		161 - 165
31		174 - 176
32		60 - 71
33		2,0(2H);2,6(6H);3,25(6H); 6,2(1H);6,85(1H);6,95(1H); 7,15(1H);7,25(1H);7,85(1H)
34		2,0(2H);2,56(2H);2,65(4H); 3,25(6H);6,18(1H);6,6(1H); 7,0(2H);7,04(1H);7,33(1H); 7,82(1H)
35		1,15(6H);1,82(2H);2,4(2H); 2,5(8H);3,1(6H);6,1(1H);6,5 (1H);6,58(2H);7,85(1H)
36		1,3(18H);2,0(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,2(1H); 6,8 (2H); 7,0 (1H); 7,85 (1H)

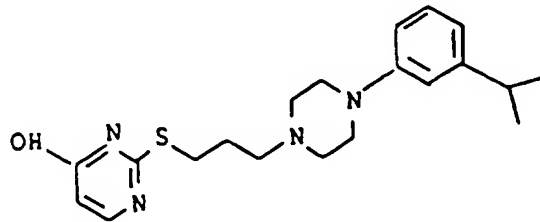
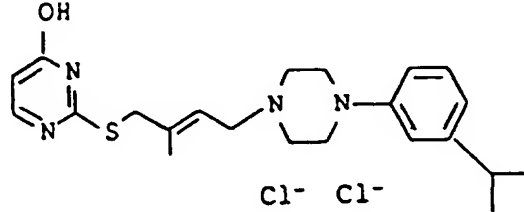
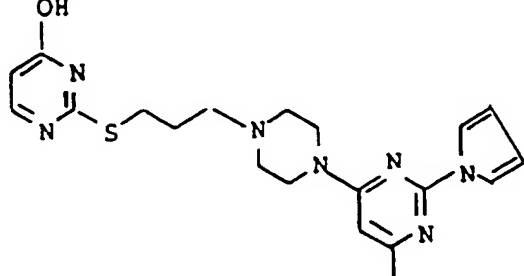
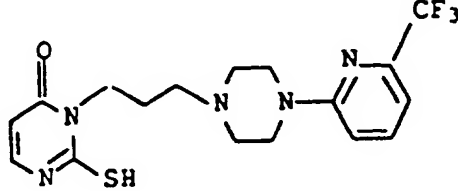
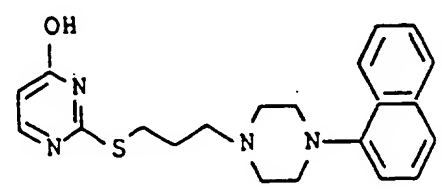
Bei- spiel		
37		
38		151-153°C
39		170-175°C Hydrochlorid
40		189-190°C Hydrochlorid
41		158-160°C Hydrochlorid

Bei- spiel		
42		132-134°C
43		
44		118-125°C
45	 Cl°	163-166°C
46		109-114°C



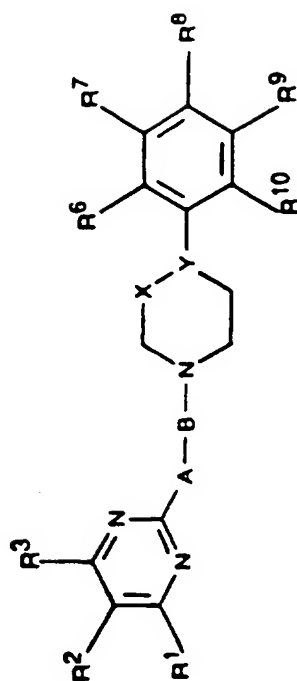
Bei- spiel		
47		201-203°C
48		138-140°C
49		138-140°C
50		77-80°C
51		290-295°C (Fumarat)

Bei- spiel		
52		128-130°C (Fumarat)
53		158-160°C (Fumarat)
54		138-141°C (Fumarat)
55		55-60°C
56		62-70°C

Beispiel		
57		70-73°C
58		127-134°C Hydrochlorid
59		85-90°C
60		204-210°C
61		137-191°C

Auf analoge Weise können die in den nachfolgenden Tabellen 2-6 genannten Verbindungen erhalten werden.

Tabelle 2



Prop.Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	X-Y	A	B
62	H	H	OH	H	tBu	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
63	H	H	OH	H	tBu	H	Ph	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
64	Me	H	OH	H	tBu	H	1-Pyrrolyl	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
65	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naph	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
66	H	Me	OH	H	Et	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
67	H	H	OH	OMe	tBu	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
68	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
69	H	H	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
70	H	H	NHMe	OiProp	iProp	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
71	Me	H	OH	H	H	CN	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
72	H	H	OH	H	H	F	tBu	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
73	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
74	H	H	NHMe	H	tBu	H	H	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
75	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -

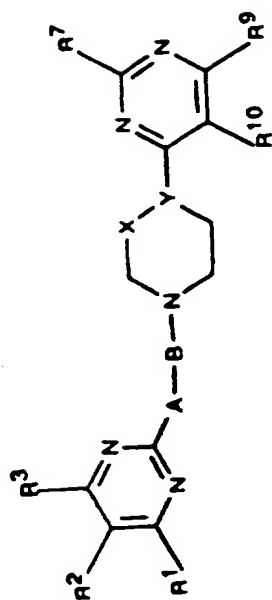
Tabelle 2 (Forts.)

Unisp. Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	X-Y	A	B
76	H	H	OH	OMe	iBut	H	iBut	H	CH=C	S	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
77	H	H	OH	OMe	iBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
78	Me	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	O	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·
79	H	H	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
80	H	Me	OH	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH=C	S	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
81	H	H	OH	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
82	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	iBut	CN	H	H	CH=C	S	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
83	H	H	NHMe	H	iBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·
84	H	H	OH	OMe	nProp	F	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
85	H	H	OH	H	Ph	CN	iBut	Me	CH=C	S	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
86	H	H	OH	OMe	iBut	F	H	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
87	H	H	OH	H	iBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·
88	H	H	OH	H	iBut	H	Ph	H	CH=C	S	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·
89	Me	H	OH	H	iBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH=C	S	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·
90	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naphl	H	CH=C	S	·CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> ·
91	H	Me	OH	H	Et	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> ·
92	H	H	OH	OMe	iBut	H	H	H	CH=C	S	·CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> ·
93	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	S	·CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> ·
94	H	H	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·
95	H	H	NHMe	OiProp	iProp	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	O	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·
96	Me	H	OH	H	H	CN	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	·CH <sub>2</sub> ·	·CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> ·

Tabelle 2 (Forts.)

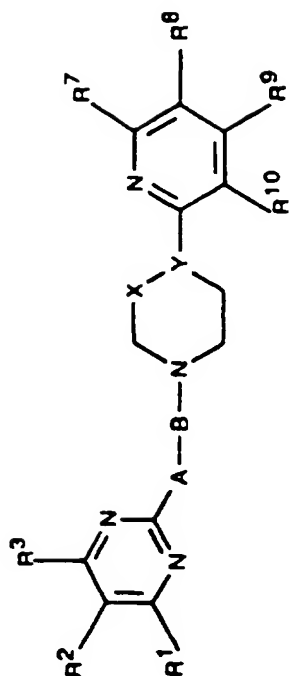
Discip. Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	X-Y	A	B
97	H	H	OH	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
98	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
99	H	H	NHMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
100	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
101	H	H	OH	OMe	tBut	H	tBut	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
102	H	H	OH	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
103	Me	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
104	H	H	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
105	H	Me	OH	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
106	H	H	OH	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
107	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
108	H	H	NHMe	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
109	H	H	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
110	H	H	OH	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
111	H	H	OH	OMe	tBut	F	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 3



Beisp.-Nr.	R1	R2	R3	R7	R9	R10	X-Y	A	B
112	H	H	OH	iBul	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
113	H	H	OH	iBul	2-Naphl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
114	Me	H	OH	iBul	1-Pyrollyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
115	H	H	NH <sub>2</sub>	iBul	cHex	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
116	H	H	OH	iBul	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
117	H	H	OH	iBul	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
118	H	Me	OH	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
119	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH=C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
120	H	H	OH	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
121	H	H	OH	iBul	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
122	H	H	OH	iBul	iBul	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
123	Me	H	OH	iBul	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
124	H	H	NH <sub>2</sub>	Ph	iBul	Cl	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
125	H	H	OH	2-Naphl	iBul	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
126	H	H	OH	iBul	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 4



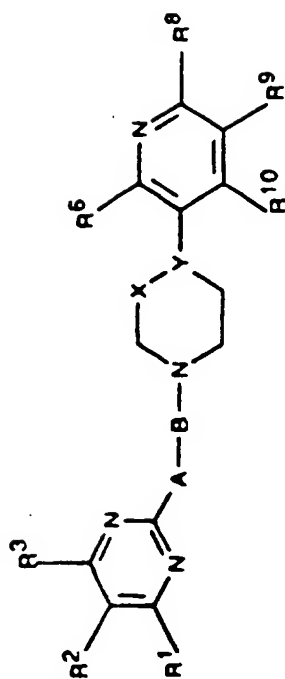
<u>Exemplar-Nr.</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>R9</u>	<u>R10</u>	<u>X-Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
127	H	H	OH	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
128	H	H	OH	tBut	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
129	Me	H	OH	tBut	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
130	H	H	OH	H	CN	tBu	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
131	H	H	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
132	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
133	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
134	H	H	OH	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
135	H	H	OH	tBut	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
136	H	H	NH <sub>2</sub>	tBut	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
137	Me	H	OH	H	CN	tBu	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
138	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
139	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>



Tabelle 4 (Forts.)

R <sub>2</sub> isp.Nr.	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	X-Y	A	B
140	H	H	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
141	H	H	OH	nProp	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
142	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
143	Me	H	OH	Ph	C=CH	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
144	H	H	OH	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
145	H	H	NH <sub>2</sub>	tBut	H	nProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
146	H	H	OH	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
147	H	Me	OH	CF <sub>3</sub>	H	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
148	H	H	OH	tBut	F	H	Me	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
149	H	H	OH	nProp	CN	tBut	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
150	H	H	NH <sub>2</sub>	nProp	C=CH	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
151	H	H	OH	tBut	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -

Tabelle 5

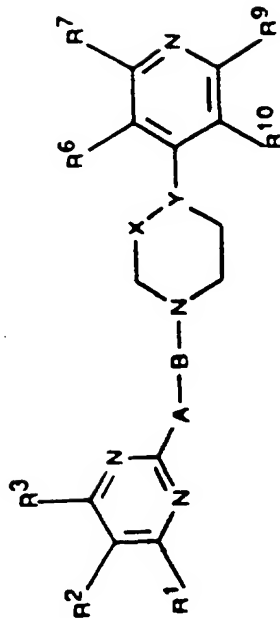


Beisp.Nr.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	X-Y	A	B
152	H	H	OH	OMe	H	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
153	H	H	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
154	Me	H	OH	OMe	H	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
155	H	H	OH	H	CN	tBul	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
156	H	H	NH <sub>2</sub>	H	F	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
157	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
158	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
159	H	H	OH	H	H	tBul	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
160	H	H	OH	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
161	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
162	Me	H	OH	H	H	tBu	OEI	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
163	H	H	OH	H	CN	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
164	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
165	H	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabell.: 5 (Forts.)

Exemplar-Nr.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	X-Y	A	B
166	H	H	OH	OMe	CN	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
167	H	H	OH	OMe	Me	tBul	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
168	Me	H	OH	H	CN	tBul	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·
169	H	H	OH	Me	H	tBul	OMe	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH·CH <sub>2</sub> ·
170	H	H	NH <sub>2</sub>	H	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
171	H	H	OH	OMe	CN	tBul	Me	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
172	H	Me	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·

Tabelle 6



Beisp.Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	X·Y	A	B
173	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
174	H	H	OH	H	tBut	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
175	Me	H	OH	H	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
176	H	H	OH	H	nPropyl	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
177	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
178	H	H	OH	H	2-Naphyl	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
179	H	Me	OH	OMe	tBut	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
180	H	H	OH	OMe	iProp	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
181	H	H	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
182	H	H	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
183	Me	H	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
184	H	H	OH	CN	tBut	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
185	H	H	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
186	H	H	NHMe	H	nProp	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

Tabelle 6 (Forts.)

Exemplar-Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	X-Y	A	B
187	H	H	OH	OMe	tBut	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
188	H	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
189	Me	H	OH	Me	tBut	nProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
190	H	H	OH	Me	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
191	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
192	H	H	OH	Me	CF <sub>3</sub>	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

Beispiele für galenische Applikationsformen:

## A) Tabletten

5

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

- |    |         |   |
|----|---------|---|
| 10 | 40 mg   | Substanz des Beispiels 1                |
|    | 120 mg  | Maisstärke                              |
|    | 13,5 mg | Gelatine                                |
|    | 45 mg   | Milchzucker                             |
|    | 2,25 mg | Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in |
| 15 |         | submikroskopisch feiner Verteilung)     |
|    | 6,75 mg | Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)  |

## 20 B) Dragees

- |    |       |                          |
|----|-------|--------------------------|
|    | 20 mg | Substanz des Beispiels 4 |
|    | 60 mg | Kernmasse                |
| 25 | 70 mg | Verzuckerungsmasse       |

- Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus
- 30 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

## Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

### 1) D<sub>3</sub>-Bindungstest

5 Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

### 10 Zellpräparation

Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach  
15 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer  
20 Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

### Bindungstests

25 Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup>M Spiperon bestimmt.

35 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die

Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

- 5 Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D<sub>2</sub>-Bindungstest

Membranpräparationen

10

a) Nucleus caudatus (Rind)

Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10  
15 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei  
20 40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in flüssigem N<sub>2</sub> gelagert.

b) Striatum (Ratte)

25 Striati von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C)  
30 zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des  
35 endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1



Woche stabil.

### Bindungstest

#### a) $^3\text{H}$ -Spiperon ( $D_{2\text{low}}$ )

5 Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM: Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5,  $\text{MgCl}_2$  1,  $\text{CaCl}_2$  2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- 10 - Totale Bindung: 400  $\mu\text{g}$  Membranen + 0,2 nmol/l  $^3\text{H}$ -Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10  $\mu\text{M}$  (+)-Butaclamol.
- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

15 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4  
20 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der  $\text{IC}_{50}$ -werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.  
25

#### b) $^3\text{H}$ -ADTN ( $D_{2\text{high}}$ )

30 Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM  $\text{MnCl}_2$  und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

35 Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

- Totale Bindung: 300  $\mu\text{g}$  Naßgewicht + 1 nM  $^3\text{H}$ -ADTN (Du

Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D<sub>1</sub>-Rezeptoren).

- 5        - Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.
- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

10       Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität  
15       wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

20       Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D<sub>3</sub>-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in der nachfolgenden Tabelle 7 zusammengestellt.

25

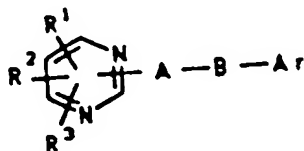
Tabelle 7  
Rezeptorbindung

Beispiel-Nr.	D <sub>3</sub> <sup>125</sup> I-Sulpirid K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>2</sub> <sup>3</sup> H-Spiperon K <sub>i</sub> [nM]	Selektivität K <sub>i</sub> D <sub>2</sub> /K <sub>i</sub> D <sub>3</sub>
12	4,2	357	85
13	2,3	142	61
17	2,8	200	71
19	3,0	175	58
48	4,0	480	120

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Pyrimidinverbindungen der Formel I:

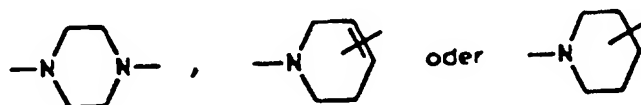
5



worin

10            A        für eine C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CO, COO, OCO und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für



steht,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  und  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

R<sup>5</sup> die für R<sup>4</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR<sup>4</sup> oder CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl, Halogen, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N,

wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann.

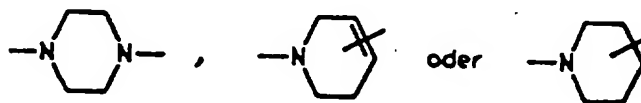
und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Pyrimidinverbindungen der Formel I, worin

A für eine  $C_1-C_{18}$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für

20



steht,

25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  und  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

$R^4$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

30  $R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

35 wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten X und Y aufweisen kann, die unabhängig voneinander

ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen

heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin A für  $C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$  und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl  $SR^4$  oder  $NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen;

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $OR^4$ , wobei  $R^4$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, Halogen,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_5-C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I, worin B für

5



steht.

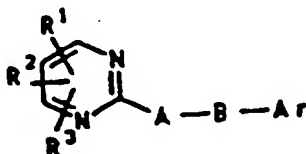
6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5 von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $OR^4$ ,  $SR^4$  oder  $NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl stehen;  $R^2$  für H,  $OR^4$  oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht; und  $R^3$  für H steht.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , Halogen,  $SO_2R^4$  oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ , Halogen,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht und Y für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hal oder  $CF_3$  steht.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei der Rest Ar einen oder zwei Substituenten aufweist, die sich jeweils in m-Stellung befinden.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 von Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 von Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

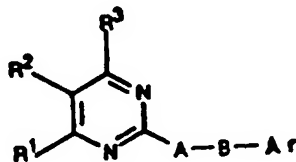
12. Pyrimidinverbindungen der Formel I'



worin

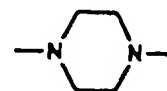
A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

ausgenommen die Verbindungen der Formel



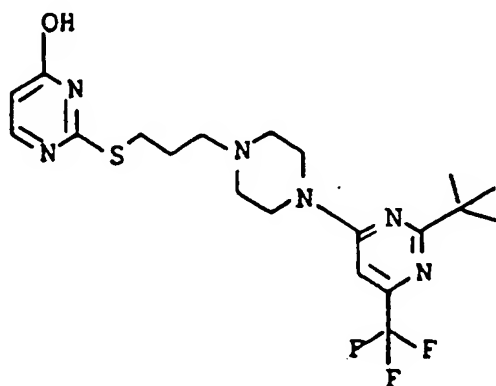
worin  $R^1$  für OH oder SH steht,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $OC_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $SC_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CO_2H$ , OH, SH,  $NR^4R^5$  oder Halogen stehen, wobei  $R^4$  und  $R^5$  für H oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen, A für  $SC_1$ - $C_6$ -Alkylen,  $NHC_1$ - $C_6$ -Alkylen oder  $N(C_1$ - $C_6$ -Alkyl)- $C_1$ - $C_6$ -Alkylen steht, B für

steht und Ar für Phenyl steht,



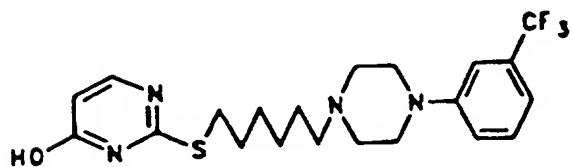
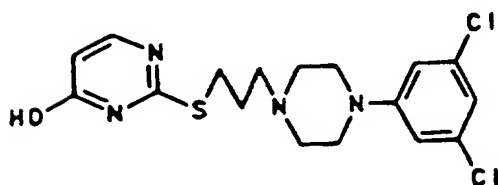
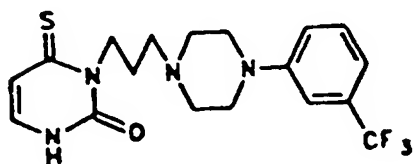
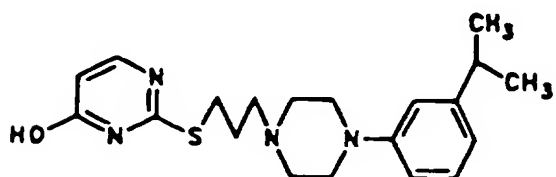
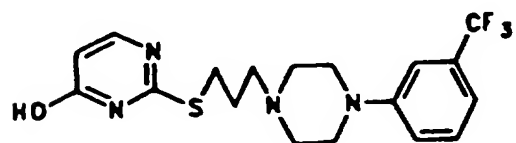
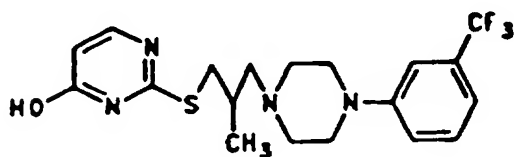
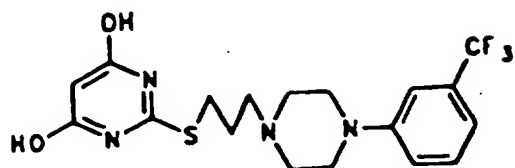
das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $OC_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $SC_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , F, Cl oder Br.

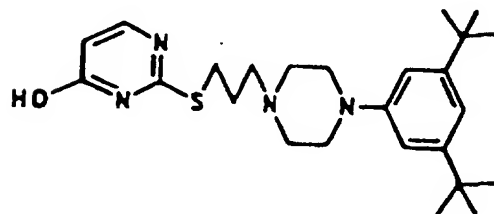
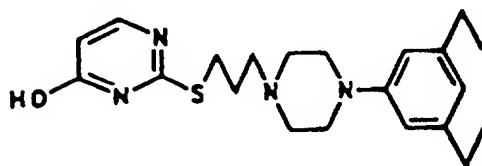
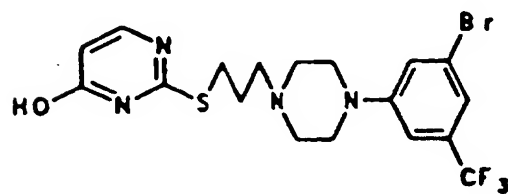
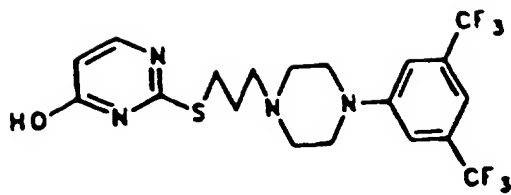
13. Verbindung nach Anspruch 12 der Formel

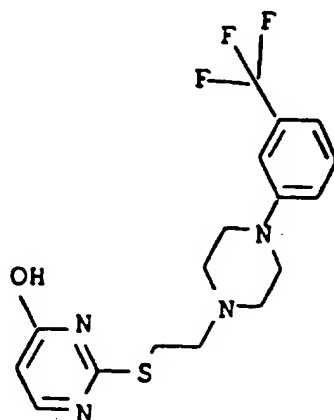
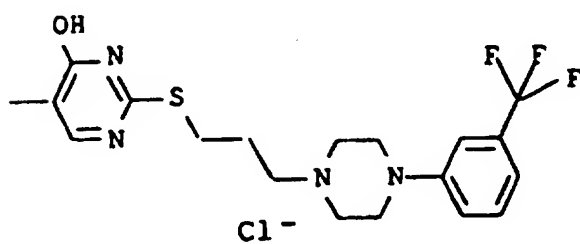
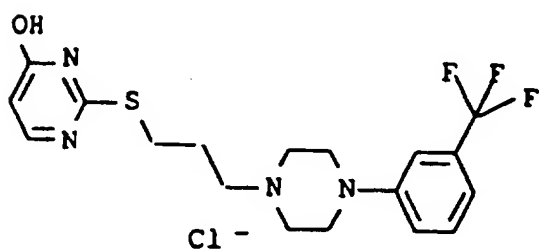
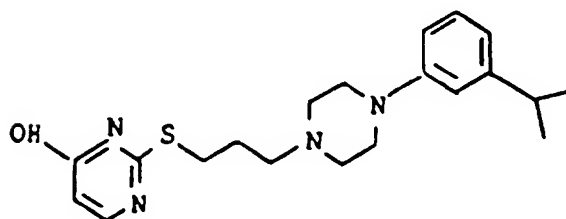
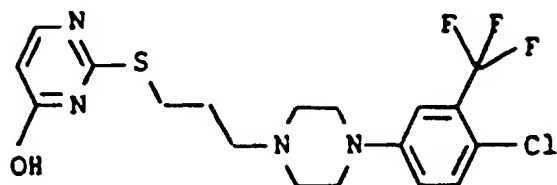
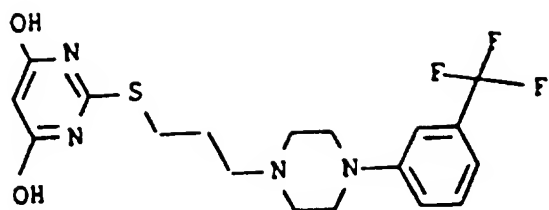




## 14. Pyrimidinverbindungen der Formeln:



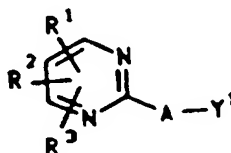




und die physiologisch verträglichen Salze davon.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Ansprüche 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

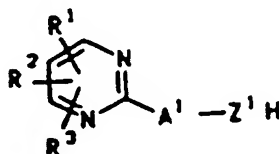
Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



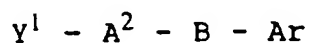
umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>4</sup> umfaßt:

eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:

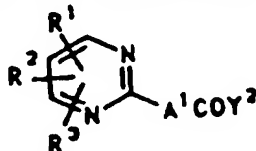


worin Z<sup>1</sup> für O, S oder NR<sup>4</sup> steht und A<sup>1</sup> für C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin Y<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, wobei A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt,

- iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe COO oder CONR<sup>4</sup> umfaßt:  
eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



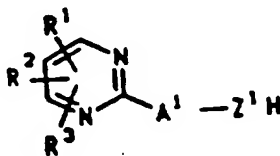
worin Y<sup>2</sup> für OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe steht, und A<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
mit einer Verbindung der Formel VIII:



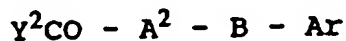
worin A<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z<sup>1</sup> für OH oder NHR<sup>4</sup> steht,

- iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe OCO oder NR<sup>4</sup>CO umfaßt:

eine Verbindung der Formel IV



worin Z<sup>1</sup> für O oder NR<sup>4</sup> steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A<sup>2</sup>, B und Y<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei in den obigen Formeln R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen.

16. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 12, 13 oder 14, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

17. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten Verbindung verabreicht.
- 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/EP 95/02784

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/56 C07D401/12 C07D239/38 C07D239/46 C07D239/60  
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,22 58 561 (BYK-GULDEN LOMBERG) 20 June 1973 cited in the application see the whole document ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,21 39 082 (BYK-GULDEN LOMBERG) 15 February 1973 cited in the application see the whole document ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,19 46 172 (HOECHST) 18 March 1971  see page 1 - page 17; claims ---	1, 2, 15, 16
A	DE,A,19 42 405 (BYK-GULDEN LOMBERG) 16 September 1971 see the whole document -----	1-12, 15, 16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1995

Date of mailing of the international search report

- 7. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: ( + 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02784

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Remark:** Although Claim 17 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition. (Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02784

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2258561	20-06-73	BE-A- 792206	01-06-73
		FR-A- 2162106	13-07-73
		JP-A- 48062774	01-09-73
		LU-A- 64387	16-07-73
		NL-A- 7216309	05-06-73
		OA-A- 4289	31-12-79
-----			
DE-A-2139082	15-02-73	BE-A- 787125	05-02-73
		FR-A- 2150722	13-04-73
		LU-A- 65836	17-08-73
		NL-A- 7210636	06-02-73
-----			
DE-A-1946172	18-03-71	AT-A, B 308126	15-05-73
		AT-A, B 308127	15-05-73
		AT-A, B 309445	15-07-73
		AT-A, B 305284	15-01-73
		BE-A- 756127	15-03-71
		CA-A- 925508	01-05-73
		FR-A- 2070687	17-09-71
		GB-A- 1320395	13-06-73
		NL-A- 7013189	16-03-71
		US-A- 3787411	22-01-74
-----			
DE-A-1942405	16-09-71	AT-A- 302359	15-09-72
		AT-B- 318651	11-11-74
		BE-A- 755015	01-02-71
		CA-A- 956944	29-10-74
		CH-A- 582173	30-11-76
		CH-A- 551990	31-07-74
		FR-A, B 2073300	01-10-71
		GB-A- 1309324	07-03-73
		LU-A- 61527	22-06-71
		NL-A- 7012364	23-02-71
		SE-B- 386448	09-08-76
		US-A- 3957786	18-05-76
		US-A- 4067982	10-01-78
		-----	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D239/56 C07D401/12 C07D239/38 C07D239/46 C07D239/60  
A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,22 58 561 (BYK-GULDEN LOMBERG) 20. Juni 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,21 39 082 (BYK-GULDEN LOMBERG) 15. Februar 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,19 46 172 (HOECHST) 18. März 1971  siehe Seite 1 - Seite 17; Ansprüche ---	1, 2, 15, 16
A	DE,A,19 42 405 (BYK-GULDEN LOMBERG) 16. September 1971 siehe das ganze Dokument -----	1-12, 15, 16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

- 7. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl der Anspruch 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung. (Regel 39.1(iv)).
2. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2258561	20-06-73	BE-A- 792206	01-06-73
		FR-A- 2162106	13-07-73
		JP-A- 48062774	01-09-73
		LU-A- 64387	16-07-73
		NL-A- 7216309	05-06-73
		OA-A- 4289	31-12-79
-----			
DE-A-2139082	15-02-73	BE-A- 787125	05-02-73
		FR-A- 2150722	13-04-73
		LU-A- 65836	17-08-73
		NL-A- 7210636	06-02-73
-----			
DE-A-1946172	18-03-71	AT-A, B 308126	15-05-73
		AT-A, B 308127	15-05-73
		AT-A, B 309445	15-07-73
		AT-A, B 305284	15-01-73
		BE-A- 756127	15-03-71
		CA-A- 925508	01-05-73
		FR-A- 2070687	17-09-71
		GB-A- 1320395	13-06-73
		NL-A- 7013189	16-03-71
		US-A- 3787411	22-01-74
-----			
DE-A-1942405	16-09-71	AT-A- 302359	15-09-72
		AT-B- 318651	11-11-74
		BE-A- 755015	01-02-71
		CA-A- 956944	29-10-74
		CH-A- 582173	30-11-76
		CH-A- 551990	31-07-74
		FR-A, B 2073300	01-10-71
		GB-A- 1309324	07-03-73
		LU-A- 61527	22-06-71
		NL-A- 7012364	23-02-71
		SE-B- 386448	09-08-76
		US-A- 3957786	18-05-76
		US-A- 4067982	10-01-78
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**